

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

321 No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Charles Roger LESIEUR

Né le 6 février 1911 à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT

DES STAPHYLOCOCCIES CUTANÉES

PAR L'ANATOXINE DE RAMON

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

126

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Charles Roger LESIEUR

Né le 6 février 1911 à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT

DES STAPHYLOCOCCIES CUTANÉES

PAR L'ANATOXINE DE RAMON

Président : M. R. DEBRÉ, Professeur,

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie.....	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive.....	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONG JET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale
 BESANÇON.... Hydrologie.

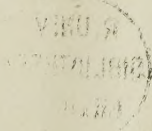
III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 FONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCO Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE Puériculture.
 RUPPE..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRAND'PÈRES

A MES GRAND'MÈRES

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ
*Professeur de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse. Hommage
de profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAMON

Hommage de notre respectueuse
admiration.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Qui nous a inspiré ce travail, et qui
nous a aidé constamment de ses
conseils.

Hommage de profonde gratitude
et de respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR
GEORGES BOURGUIGNON

Hommage de vive gratitude et de
respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR EDMOND ISRAEL

Qui depuis le début de nos études
nous a soutenu de son amitié et de
ses conseils.

En témoignage de profonde recon-
naissance et de respect affectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ROUQUÈS

En témoignage de vive reconnais-
sance.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
SIDI ET PALAZZOLI

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
ETIENNE BERNARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER

A MESSIEURS LES DOCTEURS
D'HEUCQUEVILLE ET SCHWOB

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages : PROFESSEUR BEZANÇON
PROFESSEUR CUNÉO
PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
PROFESSEUR AGRÉGÉ GUÉNIOT

Externat : PROFESSEUR DELBET
PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF
PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE
PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
DOCTEUR ARMAND DELILLE
DOCTEUR TZANCK

Conférenciers :

MM. les DOCTEURS OUMANSKY
DREYFUS LE FOYER
ANDRE MEYER
HENRI BENAERTS

AVANT-PROPOS

Le traitement des staphylococcies cutanées se heurte à des difficultés variables.

Certaines, telles l'impétigo, guérissent par un traitement purement local.

D'autres comme le sycosis simple ont un caractère rebelle, souvent chronique et facilement récidivant, qu'explique en partie la localisation profonde, intra-folliculaire de la lésion. Il en est de même des hidrosadénites qui se succèdent pendant des mois et subissent des poussées annuelles.

On sait aussi l'extrême fréquence de la furonculose dont nous savons parfaitement l'étiologie, mais dont nous ignorons totalement la raison des récidives.

La nature plus complexe de l'acné vulgaire survenant sur un terrain séborrhéique, où la part de l'infection est peut-être restreinte, explique les échecs fréquemment observés.

La persistance de toutes ces lésions implique sans doute pour le terrain une inaptitude à se défendre. Dans ces dernières années on a cru pouvoir subor-

donner la persistance de l'infection au principe théorique de l'immunité.

Le problème a été posé ainsi : « Le staphylocoque « est un mauvais antigène ne déterminant que peu « d'anticorps ; il n'existe pas d'immunité naturelle « contre lui. Mais est-il possible d'en provoquer ? »

De nombreuses tentatives de vaccination anti-staphylococcique ont été faites.

Besredka, en 1925, découvre ce qu'il nomme l'antivirus, contenu dans le filtrat de bouillon staphylococcique, qu'il utilise en pansements ou en injections intra-dermiques en vue de provoquer une immunisation locale.

Les gélo-vaccins qui en dérivent et les lysats-vaccins ont été employés pour le même usage.

On a tenté aussi de la vaccination générale. Signalons les stock-vaccins de Wright, les auto-vaccins.

D'autres sont polyvalents (propidon de Delbet) et agissent essentiellement par choc, peut-être à cause des impuretés qu'ils contiennent (résidus de corps microbiens, peptones du bouillon).

Toutes ces médications peuvent avoir dans quelques cas des effets très heureux. Mais leurs résultats sont généralement inégaux sinon décourageants.

Dè plus, en aucun cas, il n'est possible d'obtenir d'immunité générale. Ces méthodes ressortissent du domaine de la vaccinothérapie.

La découverte d'une toxine staphylococcique possédant des propriétés bien établies est venue apporter un élément nouveau et extrêmement intéressant dans la pathologie de ce germe.

Est-il possible, par l'anatoxine qui en dérive, d'obtenir une immunité acquise ?

Grâce au Professeur Ramon nous pouvons apporter une modeste contribution à ces problèmes pratiques et théoriques d'une haute importance.

Nous les avons abordés à la consultation de l'Hôpital Broca dans le service de notre Maître Tzanck

Notre expérience porte sur 80 malades atteints de staphylococcies cutanées.

Nous étudierons non seulement les résultats cliniques, les réactions possibles et leur prophylaxie. Mais encore nous aborderons les données biologiques du problème, car nous avons pratiqué chez tous ces malades le dosage des antitoxines du sérum à plusieurs reprises au cours de chaque traitement.

Telles sont les données qui nous permettront en fin de cette étude d'aborder brièvement les problèmes théoriques.

HISTORIQUE

La toxine staphylococcique est de découverte récente.

On connaissait depuis longtemps le pouvoir hémolysant du filtrat de bouillon staphylococcique, mais ce filtrat de très faible pouvoir toxique ne pouvait mériter le nom de toxine. Les recherches s'étaient d'ailleurs tout d'abord portées vers la préparation d'un sérum antistaphylococcique, celui même qui avait été à l'origine de la notion nouvelle de sérothérapie (Richet et Héricourt).

Il faut attendre 1929 où Burnet de Melbourne, opérant en gélose semi-liquide dans une atmosphère d'air et d'acide carbonique obtient une toxine véritable.

C'est le début d'une ère fructueuse de recherches qui va aboutir, dès 1931, à des tentatives de traitement chez l'homme des affections à staphylocoques.

Le Professeur Debré en multiplie l'un des premiers les observations.

Bien que de date relativement récente cette méthode

a donné lieu à de nombreux travaux et provoqué des discussions à la Société de Biologie, à l'Académie de Chirurgie, à la Société de Dermatologie et tout récemment à la Société Médicale des Hôpitaux.

De ces discussions il ressort déjà que l'efficacité de la méthode ne semble guère contestée.

Les points controversés ont surtout été les accidents et leur prophylaxie (Touraine et Renaud, Duvoir et Pollet), et les problèmes immunologiques du plus haut intérêt qui s'y trouvent posés (Tzanck, Klotz et Négreau).

TOXINE, ANATOXINE, ANTITOXINE

Toxine

La toxine préparée actuellement à l'Institut Pasteur et qu'on transforme ultérieurement en anatoxine est obtenue par Ramon et ses collaborateurs sur un milieu à base de peptone de viande glucosé ou non à pH⁸ à partir d'une variété très toxigène de staphylocoques. La culture est filtrée après 5 jours d'étuve à 37° dans une atmosphère de CO² au 1/5.

La toxine possède plusieurs propriétés : tout d'abord un pouvoir hémolysant sur les globules (pouvoir dont on se sert, comme nous le verrons, dans une des méthodes de dosage des antitoxines) méthode que nous avons employée à l'Hôpital Broca ; puis un pouvoir dermo-nécrotique que Ramon et ses collaborateurs utilisent à deux fins : mesure de l'activité toxique d'une part et mesure des antitoxines d'autre part, méthode qu'ils estiment plus précise ; enfin un pouvoir léthal ou tuant.

Mais la propriété essentielle est d'ordre biologique :

la toxine possède la propriété de faire apparaître dans l'organisme où on l'injecte des anticorps, donc une *immunité*; cette immunité étant tout d'abord d'ordre général puis local, comme l'ont montré Ramon et Richou par des expériences sur le sac conjonctival du lapin (1).

Ce pouvoir *antigène* capital de la toxine est facilement évaluable par une réaction de floculation (2) analogue à celle de la toxine diphtérique. Ramon et ses collaborateurs en ont mis au point la technique (2).

Anatoxine

Aussitôt la toxine connue, on a cherché à obtenir, dans les mêmes conditions que pour la toxine diphtérique, une anatoxine. La première préparation en est faite par Burnet de Melbourne.

La technique en est simple : la toxine additionnée de formol dans une proportion de 4 pour 1.000 est laissée 15 jours à l'étuve à 40°. Elle se transforme dans ces conditions en anatoxine.

Cette dernière possède dès lors des propriétés essentielles : tout en perdant son pouvoir toxique sur les globules et le derme, donc devenue parfaitement inoffensive, elle conserve son pouvoir antigène, c'est-à-dire la faculté de provoquer l'apparition d'anticorps à l'organisme auquel on l'injecte.

Par ailleurs le mélange anatoxine sérum garde la faculté de flocculer, et on a là, tout comme pour la toxine, la possibilité de déterminer ce pouvoir antigène, qui doit être évidemment le plus élevé possible. Ce taux antigène juge à peu près de sa qualité thérapeutique.

Telles sont les caractéristiques de la toxine staphylococcique et de son dérivé anatoxique.

Antitoxine

Nous envisagerons maintenant l'antitoxine et son dosage. Nous voulons tout d'abord remercier ici de son extrême obligeance le Docteur Carlinfanti, collaborateur du Professeur Ramon, d'avoir bien voulu nous initier à la méthode de dosage des antitoxines, que nous avons employée à l'Hôpital Broca, en parallèle avec les résultats cliniques, sur près de 100 malades du service de notre Maître Tzanck.

Le dosage est basé sur la neutralisation par le sérum du pouvoir hémolysant de la toxine¹, en ajoutant à des quantités égales de toxine des quantités décroissantes de sérum.

L'hémolyse est pratiquée sur des globules de lapin

1. Nous rappelons qu'il existe aussi une méthode basée sur l'action dermo-toxique de la toxine et une troisième sur la flocculation.

dont la préparation doit être faite soigneusement de la façon suivante :

On prend un volume V de sang de lapin retiré par exemple par ponction cardiaque. On le centrifuge aussitôt en l'empêchant de coaguler. On retire le sérum et on lave trois fois avec de l'eau physiologique stérile par centrifugation en ramenant chaque fois au même volume V. On retire la dernière eau de lavage, on ramène encore au volume V et l'on dilue trois fois, toujours avec de l'eau physiologique. C'est l'émulsion de globules ainsi obtenue qui servira au dosage.

Celui-ci se pratique ainsi :

On prend six tubes.

Dans chacun de ces tubes on ajoute une dose test hémolytique de la toxine, c'est-à-dire la quantité de toxine capable d'hémolyser une goutte de globules de lapin dilués au tiers (cette dose varie de 0 cc. 05 à 0 cc. 20 dans les divers échantillons que nous a obligeamment adressés M. Ramon et son collaborateur Richou).

Puis dans chacun des tubes on ajoute successivement 1 cc., 0 cc. 5, 0 cc. 33, 0 cc. 20, 0 cc. 15 et 0 cc. 10 du sérum du malade, que l'on a préalablement chauffé à 56° une demi-heure pour détruire l'alexine qui mettrait en jeu les hémolysines antilapin.

On ajoute à chacun des tubes de l'eau physiologique jusqu'à un volume de 2 cc. égal pour tous les tubes.

On verse enfin dans chacun des tubes une goutte de la préparation de globules, à l'aide d'une pipette calibrée à 20 gouttes au cc.

Après avoir agité chaque tube, on laisse à l'étuve en agitant de nouveau après une demi-heure. Puis on laisse une heure à la température du laboratoire.

C'est alors seulement que l'on peut faire la lecture.

Interprétons-en les résultats : si l'hémolyse se produit dans les 5 derniers tubes, c'est que le cc. de sérum du premier a été capable de neutraliser une dose test hémolytique de toxine, donc qu'il contient au moins une unité antitoxique, mais qu'un $1/2$ cc. du sérum du deuxième tube a été incapable de neutraliser la même dose, donc qu'il contient moins de deux unités, ce qu'on écrit $+1-2$. Il est facile de comprendre que l'hémolyse étant reportée plus à droite, on obtiendrait successivement $+2-3$; $+3-5$; $+5-7$; $+7-10$, ou même $+10$ si l'hémolyse ne s'est produite dans aucun des tubes.

Tenant compte de l'existence d'antitoxines naturelles (3), on peut faire avant tout traitement ce même dosage en diluant au $1/10$ la toxine, et l'on fait alors la même lecture, mais en dixièmes d'unités.

Lorsqu'un premier dosage montre qu'il y a plus de 10 unités au cc., ce que nous avons observé dans quelques cas, on peut le refaire en diluant le sérum pour fixer d'une façon certaine le taux antitoxique.

Telle est la méthode que nous avons employée chez nos malades avant tout début de traitement ; puis au cours du traitement anatoxique et dont nous exposerons plus loin les résultats.

LE PROBLÈME TEL QU'IL EST VU PAR RAMON ET SES COLLABORATEURS

La question de l'immunité antistaphylococcique a été exposée d'une façon complète par M. le Professeur Ramon et ses collaborateurs, dans une publication récente (3).

Ses auteurs l'envisagent ainsi :

I. L'anatoxine agit en créant une immunité

L'anatoxine est indirectement antimicrobienne puisque neutralisant la toxine, elle empêche la nécrose donc la pullulation du germe, et par là même sa virulence ; elle active par le même processus la phagocytose.

Mais le staphylocoque, agissant surtout par son pouvoir toxigène, l'anatoxine s'oppose essentiellement à son action par production d'antitoxine, et l'apparition dans le sang d'anticorps est le phénomène primordial ; les dosages effectués par Ramon et

ses collaborateurs leur ont montré en effet une augmentation constante des antitoxines au cours des injections successives d'anatoxine.

Le taux de ces anticorps n'a d'ailleurs pas une valeur absolue : il faut tenir compte en effet des antitoxines naturelles (4) qui sont en général de l'ordre du dixième d'unité et qui témoignent d'un certain état d'immunité en rapport peut-être avec une faculté d'élaborer plus facilement l'antitoxine sous l'influence du traitement ; de l'intensité des réactions locales qui tend à élever le taux antitoxique, et enfin d'une réactivité spéciale du sujet comme on l'observe au cours des ostéomyélites.

II. Les insuccès sont dus à des facteurs anergiques empêchant l'installation d'une immunité

Au total, le principe de l'immunité antistaphylococcique est l'antitoxine et il existe un parallélisme presque constant entre l'intensité de l'immunité et le taux des anticorps. C'est ainsi qu'aux rares insuccès observés par M. le Professeur Ramon correspondaient des taux antitoxiques faibles, et aux récidives peu fréquentes d'ailleurs, une baisse sensible de ce même taux.

Une enquête précise sur ces échecs avait montré,

chez les premiers malades traités, une tare organique. La statistique portait en effet 5 hyperglycémiques, 1 hyperazotémique. Des recherches ultérieures ont confirmé ces données.

Les insuccès semblent donc dus constamment à un facteur anergique, au rôle du terrain dont la déficience (diabète, azotémie, glandes à sécrétion interne) vient gêner l'intervention des moyens naturels de défense. M. Ramon explique enfin certains cas paradoxaux d'insuccès avec taux antitoxique élevé par une défaillance de la phagocytose, et il préconise dans ces cas la recherche de l'indice opsonique.

Par ailleurs le facteur anergique n'explique pas tous les cas d'échec, et il faut tenir compte de l'intensité avec laquelle s'exerce l'infection, et du caractère plus ou moins accessible de la lésion.

L'anatoxine reste sans succès à titre curatif dans les septicémies staphylococciques où le facteur essentiel n'est plus la toxine mais la pullulation microbienne. Dans ces cas où il faut agir vite, M. Ramon préconise l'association sérum-anatoxine dont on a déjà quelques remarquables résultats (5).

On s'explique aussi au cours des ostéomyélites la difficulté de neutraliser des poisons issus d'un germe caché dans la profondeur d'un tissu qui se défend mal. Tout au plus l'anatoxine ne peut-elle agir que sur les parties molles ou que pour éviter des risques septicé-

miques au cours des réinterventions. Notre Maître Leveuf, qui a expérimenté l'anatoxine sur de nombreux cas d'ostéomyélite préconise plutôt le sérum. M. Sauvé fait ressortir l'intérêt de l'anatoxine en vue d'obtenir ce même sérum (6).

III. Les accidents sont dus à l'allergie staphylococcique

On peut observer au cours du traitement anatoxique des incidents divers : réactions locales qui restent toujours sans grande importance, réactions focales transitoires, mais surtout réactions générales. Dès le début de la méthode, l'attention a été attirée vers la possibilité d'accidents plus graves, voire même mortels et l'on peut se demander dans quelles conditions on observe ces manifestations en vue si possible de les prévenir.

M. Ramon (7) n'a observé, quant à lui, que des accidents de peu de gravité, troubles généraux, digestifs, articulaires, algiques. Il n'a jamais constaté de troubles de sensibilisation tels qu'urticaire, érythème généralisé, dyspnée, albuminurie. Même chez deux asthmatiques, dont l'un urticarien et albuminurique intermittent il n'y eut de troubles nets. Chez ce dernier malade cependant il fut constaté, après une injection, un peu de bouffissure de la face.

Pour M. Ramon l'origine des accidents ne doit donc pas être cherchée dans un terrain d'hypersensibilisation générale, mais plus simplement dans une sensibilisation à la toxine spécifique qu'on observera avec prédilection chez les malades longuement ou fortement atteints par le staphylocoque.

« Les réactions locales et générales que l'on peut
« observer à la suite de l'injection d'anatoxine sont
« dues à un état d'allergie spécifique... Tout sujet
« atteint depuis quelque temps de furonculose, ostéo-
« myélite, est plus ou moins sensibilisé par les subs-
« tances staphylococciques et est exposé de ce fait
« à réagir plus ou moins violemment aux antigènes
« de même spécificité qui se trouvent dans le bouillon
« anatoxique qu'on lui injecte ».

La purification de ce bouillon ne semble pas à M. Ramon un moyen suffisant pour les éviter, d'autant qu'elle peut nuire à son efficacité. Il en diminue seulement les doses sans donner d'ailleurs à ce sujet une règle précise.

ÉTUDE PERSONNELLE DU SERVICE

Les résultats

Pour notre part nous avons pu suivre, cliniquement et du point de vue sérologique, à la consultation de dermatologie de l'Hôpital Broca, 80 malades atteints de staphylococcies cutanées (furuncles, anthrax, pyodermites, hidrosadénites, acné, sycosis).

Ces malades se répartissent comme suit :

- 40 furonculoses,
- 3 anthrax,
- 14 pyodermites,
- 6 hidrosadénites,
- 6 sycosis,
- 8 acnés,
- 1 blépharite,
- 1 folliculite chronique,
- 1 adéno-phlegmon.

Les résultats obtenus ont été les suivants, sur 55 malades complètement suivis :

Furoncles	: 19 guérisons, dont 2 récidives, 10 améliorations plus ou moins importantes dont 4 récidives.
Anthrax	: 3 guérisons.
Pyodermites	: 4 guérisons dont une récidive, 5 améliorations dont 2 récidives.
Hidrosadénites	: 1 amélioration légère, 1 guérison.
Sycosis	: 2 améliorations, 2 échecs.
Acné	: 5 améliorations dont 1 récidive, 1 échec.
Blépharite	: guérison avec récidive.
Folliculite	: grosse amélioration.
Adéno-phlegmon	: amélioration légère.

Nous en donnerons plus loin un tableau d'ensemble.

Il est à noter d'emblée que les furoncles et les pyodermites fournirent les meilleurs résultats : les furoncles tout d'abord puisqu'il n'y eut d'échec sur aucun malade et que la moitié d'entre eux fut totalement guéris.

La date d'apparition des furoncles ne semble avoir aucune importance puisque les furunculoses chroniques ont fourni la même proportion de succès que les furoncles récents.

Dans tous les cas favorablement influencés, on a noté une évolution accélérée des éléments existants, et le caractère abortif des nouveaux. Cette heureuse

évolution se retrouve dans les trois cas d'anthrax observés par nous et qui se terminèrent tous trois par la guérison.

L'anatoxine eut des résultats presque aussi bons dans les pyodermites. Dans ce cas cependant, il semble qu'on ne doive mettre en œuvre le traitement anatoxique qu'après échec du traitement local, qui généralement les guérit en peu de jours.

Par contre les hidrosadénites, les sycosis, l'acné fournirent une proportion moins satisfaisante, en particulier le sycosis où il y eut deux échecs et deux légères améliorations sur quatre cas.

L'acné fut un peu mieux influencée, dans sa variété pustuleuse il est vrai.

Une enquête plus précise a pu mettre en lumière certains points :

a. Les résultats ont été obtenus en général d'une façon très précoce, et dès la première injection d'anatoxine. Plus rarement l'amélioration s'est manifestée à la deuxième injection, exceptionnellement à la troisième.

b. Dans l'ensemble les réactions locales et générales ont été indépendantes des résultats obtenus, et leur intensité n'a pas été le témoin d'une évolution plus particulièrement heureuse.

c. Alors que les résultats immédiats étaient très remarquables, plusieurs récidives, même chez des

malades où la guérison paraissait la plus complète, ont diminué, à plus longue échéance, la proportion des succès. Nous avons noté plus haut le caractère souvent abortif de ces récives.

Malgré ces restrictions, en ce qui concerne furoncles, anthrax et pyodermes, les résultats semblent plus constants que dans toute autre méthode.

Les accidents

Les accidents — nous devrions dire les incidents — que nous avons observés ont été rares et bénins.

Un quart des sujets firent des réactions générales, le soir de l'injection ou le lendemain, simples réactions fébriles, toujours au-dessous de 38°5. Chez trois malades cependant la température atteignit 39° et 40° avec malaise généralisé (Obs. 1, 4, 22).

Un malade présenta des frissons, des sueurs (Obs. 52); un autre un état vertigineux (Obs. 59); un autre enfin une tendance lipothymique (Obs. 15).

Les accidents locaux furent plus fréquents. On put noter chez la majorité des malades l'application d'un placard inflammatoire de taille variable pouvant atteindre la dimension d'une paume de main disparaissant en quelques jours.

Cependant deux malades à forte réaction fébrile (Obs. 1 et 4) présentèrent une grosse réaction locale

sous forme d'un placard dont la durée atteignit chez l'un quelques semaines (Obs. 1). Un dernier malade fit une réaction pseudo-érysipélateuse importante.

Il semble qu'il existe donc un certain parallélisme entre phénomènes généraux et locaux avec fréquence plus particulière de ces derniers.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer d'accidents focaux. Le seul retentissement focal semble être une accélération des éléments existants.

Les accidents graves

Cependant l'attention avait déjà été attirée vers la possibilité d'accidents graves au cours du traitement anatoxique par les cas de Duvoir (collapsus mortel) (8) et de Touraine et Renaud (anémie pernicieuse).

Pour notre part, il nous a été donné d'observer un accident rénal sérieux que nous allons analyser plus longuement.

Ce cas est d'ailleurs intéressant du point de vue sérologique sur lequel nous aurons l'occasion de revenir.

Observation : Mme Le Beg., 43 ans, atteinte de furonculose depuis trois ans vient consulter dans le service le 6 janvier 1936. On pratique une intra-dermo à l'anatoxine qui est moyennement positive.

Le 8 janvier la malade reçoit 0 cc. 25 d'anatoxine, le

15 janvier 0 cc. 50, le 22 janvier 0 cc. 50, le 31 0 cc. 50. Après chaque injection on observe une élévation thermique aux alentours de 38° et 39°, et localement une grosse réaction érythémateuse et douloureuse. Les éléments furonculeux disparaissent complètement après la quatrième piqûre.

Le taux d'antitoxine est alors de + 8 — 10. Quinze jours après la malade revient consulter pour un œdème malléolaire apparu depuis 8 jours et pour une récurrence de furoncles au niveau de la nuque. L'œdème se généralise en 2 jours.

La malade est alors hospitalisée. Sa tension est à 18-12, ; albuminurie 8 gr. 50 ; urée 0,27, protides 57,05 ; sérine 26,85 ; globuline 30,20 ; sérine s/globuline 0,88 ; lipides 14,10 ; cholestérol 4,20 ; chlore plasmatique 3,58.

Dans les urines on note la présence d'hématies, de rares cylindres hyalins et granuleux, et l'absence de corps biréfringents.

On met la malade au régime déchloruré, les œdèmes rétrocedent et l'albumine redevient à 2 gr.

Antécédents : Père mort d'une néphrite chronique, mère bien portante.

Personnels : A 24 et à 32 ans, au cours de deux grossesses a eu une albuminurie légère transitoire.

Il n'y a pas eu d'état infectieux (grippe ou angine) dans les jours qui ont précédé cet accident. Pas de scarlatine dans les antécédents.

Nous remarquerons que l'apparition de cet accident n'est pas contemporaine des injections d'anatoxine. C'est en effet 15 jours après la dernière que survient un œdème malléolaire qui se généralise.

Peut-on admettre dans ces conditions une relation de cause à effet entre son déclenchement et le traitement anatoxique ?

Le seul argument contre l'hypothèse d'une simple coïncidence aurait été l'apparition d'une albuminurie après chaque injection. Il n'a pas été possible de le fournir.

Des présomptions viennent cependant à l'appui de son étiologie médicamenteuse : d'une part l'absence totale de tout épisode infectieux antérieur (grippe, angine); d'autre part la richesse de cette néphropathie en albuminurie, l'hypercholestérolémie, l'inversion du rapport sérine globuline qui la rapproche du cadre de la néphrose lipoïdique et qui rappelle ce que notre Maître Tzanck avait signalé dans les accidents rénaux de la chimiothérapie.

Cet accident peut donc entrer dans le cadre des autres incidents observés par nous.

En résumé : Les accidents observés auraient été peu fréquents et sans importance, bien que le caractère pénible pour le malade de la réaction locale et d'une réaction générale intense fut suffisant en lui-même pour chercher à en atténuer les manifestations.

Par contre, la possibilité d'accidents plus graves qui ont été signalés dès le début de la méthode, et dont pour notre part nous avons observé un cas, est une raison plus impérieuse à être circonspect.

Ne voulant pas abaisser systématiquement les doses injectées, diminuant ainsi pour tous les malades l'efficacité de l'anatoxine, notre Maître Tzanck a recherché un moyen pratique de déceler la sensibilité de chacun.

Il a été alors pratiqué sur les premiers malades traités une intra-dermo-réaction avec 1/40 de cc. d'anatoxine, et on a pu constater un parallélisme presque constant entre l'intensité de la réaction intra-dermique et l'intensité des réactions locales et générales qu'avaient présenté les malades.

Ce test commode a été généralisé à tous les suivants : on fera donc une injection intra-dermique de 1/40 de cc. d'anatoxine. On prendra la température le soir et la lecture sera effectuée le surlendemain.

Les constatations ont été les suivantes : pour les premiers malades traités sur lesquels l'intra-dermo a été pratiquée secondairement, 7 malades sur 10 qui avaient présenté une forte réaction aux injections d'anatoxine, ont fait une intra-dermo fortement positive¹.

1. Nous avons noté une réaction intradermique de type urticarien.

Le cas de Mme M., (Obs. 1) est particulièrement démonstratif. Pour ceux qui n'avaient pas réagi l'intra-dermo fut au contraire complètement négative.

Le reste des malades traités a confirmé de façon constante les premiers résultats.

La concordance fit défaut dans six cas seulement au total. Deux malades présentèrent une réaction intra-dermique forte et n'eurent par contre que peu ou point de réactions locales et générales. Ce fut l'inverse chez les quatre autres. Chez deux des quatre malades il y eut cependant une poussée thermique à 38° malgré l'absence de réactions locales à l'intra-dermo.

Voici d'ailleurs un résumé des cas les plus démonstratifs et des cas paradoxaux :

I. Concordance

Obs. 1 (pyodermite) guérison avec récurrence.

Obs. 2 (blépharite) guérison avec récurrence.

Obs. 22 (furuncles) grosse amélioration avec récurrence

Obs. 52 (folliculite) grosse amélioration.

Obs. 53 (adéno-phlegmon) amélioration.

Obs. 59 (furuncles) guérison avec récurrence.

II. Discordance

Obs. 4 (furuncles) grosse amélioration avec récurrence

Obs. 13 (furuncles) guérison

Obs. 15 (furuncles anciens) guérison.

Obs. 19 (furoncles) guérison.

Obs. 56 (furoncles) amélioration

Obs. 76 (pyodermite)

La prophylaxie des accidents nous semble donc simple : on pourra ramener la dose d'anatoxine de la première injection de 0 cc. 50 à 0 cc. 25, 0 cc. 10, selon l'intensité plus ou moins grande du test intradermique. On suivra la même proportion pour les injections suivantes.

Si l'on en excepte le cas de Mme Le Beg., (Obs. 22) les incidents observés n'ont pas dépassé le caractère de simples ennuis locaux ou généraux.

ANTITOXINE ET GUÉRISON

Parallèlement à cette étude clinique, nous avons pu entreprendre, grâce à l'obligeance de M. Ramon, le dosage des antitoxines chez nos malades avant tout début, puis à la fin du traitement anatoxique.

Nous allons en exposer les résultats.

En premier lieu nous avons pu noter le fait observé par Ramon, à savoir une augmentation constante des antitoxines au cours du traitement.

Dans quelques cas cependant celui-ci n'a donné lieu à aucune modification sensible dans le nombre des anticorps.

Cas de V., (Obs. 56) Très amélioré.

Cas de G., (Obs. 19) Guérison

Cas de A., (Obs. 21) Peu amélioré.

Cas de T., (Obs. 62) Guérison.

Si on excepte ces rares anomalies, les anticorps se montrent constamment en progression.

Est-ce à dire qu'il y ait parallélisme entre cette progression et l'évolution clinique ?

Il ne le semble pas dans tous les cas. Certes, un

certain nombre de malades, guéris avec fort taux antitoxique en pourraient donner une preuve évidente :

Cas de M., (Obs. 8)

Cas de B., (Obs. 11)

Cas de C., (Obs. 12)

Cas de G., (Obs. 13)

Cas de R., (Obs. 18)

Une enquête précise des résultats a pu mettre en lumière les points suivants :

a. Possibilité de récidence avec taux énorme d'antitoxine.

Nous avons pu voir en effet qu'un taux élevé d'antitoxine, insuffisant pour assurer la guérison, l'est aussi pour en apprécier la qualité.

Le cas de M., (Obs. 1) le démontre assez.

Le cas de B., (Obs. 4) est tout aussi typique à cet égard.

Dans d'autres cas, l'évolution clinique a pu être peu satisfaisante, bien que le dosage ait montré une quantité suffisante ou même élevée d'anticorps.

Cas de P., (Obs. 20)

Cas de A., (Obs. 23)

Cas de B., (Obs. 58)

Mais surtout :

Cas de C., (Obs. 6)

Cas de L., (Obs. 38) et

Cas de C., (Obs. 42)

b. *Guérison et taux faible d'antitoxine.*

Nous avons observé deux cas où la guérison survint rapidement, mais où les anticorps restèrent à un degré peu élevé.

Cas de J., (Obs. 59)

Cas de T., (Obs. 10)

Pour ce dernier un second dosage pratiqué ultérieurement confirma le premier. Il est d'ailleurs possible que la guérison survienne et que l'antitoxine se développe secondairement en grosse quantité.

c. *Pas d'antitoxines plus abondantes chez les spontanément guéris ou longuement infectés.*

Il était intéressant de voir si le taux des antitoxines naturelles était plus élevé chez des malades depuis longtemps touchés par l'infection staphylococcique.

Nous ne pouvons être très affirmatifs sur ce point :

Cas de V., (Obs. 56) furoncles anciens

Cas de L., (Obs. 66) acné depuis six ans.

Cas de B., (Obs. 85)

Cependant M., (Obs. 1) atteinte de pyodermite depuis sept ans a fait un fort taux d'antitoxine.

B., (Obs. 4) atteint de furoncles anciens a eu un taux antitoxique plus élevé encore. Si l'on rapproche ces faits des incidents présentés par ces deux malades, faut-il y voir des manifestations allergiques de sujets fortement sensibilisés ?

Une difficulté d'ordre technique, manque de sérum, nous a malheureusement empêché de déterminer, avant le début du traitement, le taux exact des antitoxines naturelles.

Il est évident par ailleurs que les malades spontanément guéris ne présentent pas un taux antitoxique plus élevé que les malades guéris par l'anatoxine. Les dosages faits avant tout début de traitement, chez les malades ayant guéri spontanément de poussées antérieures de leur affection, ont montré des antitoxines de l'ordre de $1/10$ d'unité, comme les malades présentant pour la première fois une infection staphylococcique.

Il se dégage donc de l'ensemble de ces observations un certain nombre d'éléments, ayant fait d'ailleurs l'objet d'une communication de MM. Tzanck, Klotz et Negreanu (8), qui vont à l'encontre des faits acquis. Nous les avons rapportés en restant sur un domaine strictement objectif.

ÉTUDE THÉORIQUE

Nous avons exposé dans les chapitres précédents les résultats cliniques que nous avons obtenu dans les staphylococcies cutanées par l'anatoxine et les résultats sérologiques concomittents.

Nous appuyant sur ces faits, nous voudrions maintenant en aborder l'étude théorique.

Elle comprendra deux parties :

- 1° l'interprétation des résultats obtenus ;
- 2° l'interprétation des accidents observés.

I. Interprétation des résultats obtenus

Avant d'aborder ce problème, nous croyons devoir rappeler l'opposition essentielle que présentent vaccination et vaccinothérapie. Ce point abordé déjà par Maurice Renaud et qui ressort des travaux de Teissier et Reilly, fut particulièrement développé et clairement exposé par notre Maître Tzanck.

a. La vaccination n'est utilisable que dans les infections capables de conférer l'immunité. Elle est

rigoureusement spécifique, irremplaçable, donne des résultats constants, obtenus dans les mêmes délais ; c'est une thérapeutique essentiellement préventive, sans effet lors de l'affection déclarée.

b. La vaccinothérapie est utilisable en dehors des infections immunisantes. Elle n'est pas rigoureusement spécifique. Elle est remplaçable par nombre de méthodes capables de donner des effets comparables. Ses résultats sont inconstants, avec des délais variables selon les sujets. C'est une thérapeutique essentiellement curatrice.

Cette opposition étant admise, nous nous sommes demandé quelle était la place exacte de l'anatoxithérapie.

Nous avons vu que dans un précédent chapitre que pour M. Ramon le traitement par l'anatoxine devait indiscutablement être rangé dans le cadre de la vaccination, c'est-à-dire des thérapeutiques immunisantes.

Si les premières constatations ont semblé confirmer cette hypothèse en montrant une sorte de parallélisme entre le développement de la guérison et l'apparition des anticorps, nous nous sommes rapidement aperçu, en multipliant nos recherches, que ce parallélisme n'était qu'apparent, dû à la fréquence des améliorations cliniques.

Rapidement un certain nombre d'objections ont amené à formuler quelques réserves qui ont fait d'ail-

leurs l'objet d'une publication de MM. Tzanck, Klotz et Negreanu (9).

Lors de cette communication, M. le Professeur Debré confirme les divergences cliniques et sérologiques constatées par eux.

Ces réserves sont les suivantes :

1^o Les résultats favorables, bien que remarquablement fréquents ne sont point constants. Il existe des insuccès que n'explique pas seulement l'existence d'une déficience organique, comme le diabète, qu'invoquent M. Ramon et ses collaborateurs.

2^o Les résultats favorables apparaissent de façon très variable : tantôt ils sont immédiats, dès la première injection, tantôt ils sont lents et tardifs.

3^o Les récidives ne sont pas exceptionnelles ; bien que nous ne disposions pas d'un recul suffisant pour juger de leur fréquence absolue, nous en avons déjà noté 10 sur 55 cas traités.

4^o Le taux des antitoxines développées n'est pas rigoureusement parallèle aux améliorations observées. Il peut être élevé sans qu'il y ait guérison, être faible malgré un bon résultat clinique. Enfin, la guérison peut être très précoce, alors que le taux des anticorps ne s'élève que tardivement.

Toutes ces considérations nous amèneraient déjà à discuter le caractère immunisant de la méthode et à nous demander si, dans le cas particulier, la présence

d'anticorps était bien le témoin de l'existence d'une immunité antistaphylococcique.

Deux constatations très importantes devaient confirmer ces doutes :

D'une part, le taux des anticorps ne s'observe jamais aussi élevé dans le sérum des malades guéris spontanément de staphylococcie cutanée ou infectés de longue date. Or, il nous semble bien étonnant que ces anticorps, s'ils témoignent vraiment de l'existence d'une immunité soient exclusivement réservés aux cas d'immunité provoqués par l'antitoxine.

D'autre part, les anticorps développés par cette méthode semblent uniquement antitoxiniques, et le taux des anticorps antimicrobiens ne s'élève pas parallèlement comme put le constater à plusieurs reprises M. Demanche, qui a bien voulu étudier à cet égard tous nos cas traités.

Nous nous sommes demandé si ces antitoxines développées par l'injection d'anatoxine ne sont pas comparables aux réponses spécifiques déclenchées dans les humeurs de l'organisme par l'injection d'une substance hétérogène, plutôt que le témoin d'une immunité antistaphylococcique, c'est-à-dire d'un état réfractaire.

Ces conclusions nous amènent ainsi à assimiler l'anatoxithérapie antistaphylococcique aux autres vaccinothérapies, tout en reconnaissant sa remarquable valeur thérapeutique.

Quelques notions *a priori* nous incitaient d'ailleurs à discuter la légitimité du rapprochement de l'anatoxine staphylococcique et des anatoxines diphtérique et tétanique. Il convient de ne pas oublier en effet que la première est utilisée, dans un but essentiellement curateur et pour une affection dans laquelle l'existence d'une immunité spontanée est pour le moins discutable, alors que les autres sont uniquement préventives et dirigées contre des affections aiguës, certainement immunisantes, du moins pour un certain laps de temps.

II. Interprétation des accidents

Faut-il y voir avec Ramon, et ses collaborateurs, une manifestation d'allergie spécifique chez un sujet sensibilisé depuis longtemps par son affection antérieure à la toxine staphylococcique ?

Trois objections nous semblent devoir être faites à cette interprétation.

D'une part, les réactions à l'anatoxine ne nous ont pas semblé, chez les malades que nous avons suivis à l'Hôpital Broca, plus fortes chez les sujets infectés de longue date que chez ceux infectés de la veille.

D'autre part, les réactions sont surtout fortes lors de la première piqûre, et les suivantes sont beaucoup mieux supportées, malgré l'augmentation des doses.

Cependant M., (Obs. 9) fait une réaction intense à la troisième injection seulement.

Enfin nous avons pratiqué en série des intra-dermo-réactions à l'anatoxine chez des sujets indemnes de toute staphylococcie antérieure, et à plusieurs reprises, la réponse fut très positive. Chez un malade, elle aurait fait rejeter le traitement par l'anatoxine, ou tout au moins incité à employer des doses minimales, de crainte de réactions trop fortes.

Plus que des accidents d'allergie, fonction d'une sensibilisation antérieure à la toxine staphylococcique, nous croyons, avec notre Maître Tzanck, que les réactions à l'anatoxine sont des réactions d'intolérance identiques à celles que l'on observe au cours de la chimiothérapie; et qu'il est possible de les éviter dans une certaine mesure en tâtant par une intra-dermo-réaction préalable la sensibilité du sujet à l'anatoxine.

OBSERVATIONS

Observation 1

Mme Marg., 46 ans.

Placard de pyodermite végétante de la région pubienne avec pustules aberrantes. Traitement local et injections de métaux lourds sans résultats.

26 novembre 1935. — 0 cc. 50 d'anatoxine.

28 novembre 1935. — A eu une poussée thermique à 40°3 le soir de l'injection. Grosse réaction locale.

9 décembre 1935. — Persistance de la réaction locale sous forme d'un placard pigmenté.

21 décembre 1935. — Amélioration locale considérable.

6 janvier 1936. — Intra-dermo : quelques minutes après érythème de la grandeur d'une pièce de 5 fr. Dosage des antitoxines + 10 — 15.

10 janvier 1936. — 0 cc. 10 d'anatoxine.

15 janvier 1936. — A eu 38°3 et une grosse réaction locale. Dosage des antitoxines + 10 — 20.

22 janvier 1936. — 1/8 de cc., 38°3.

29 janvier 1936. — 1/8 de cc.

5 février 1936. — Récidive. Dosage des antitoxines + 10. Mise au collargol.

4 mars 1936. — Pas d'amélioration. Vaccins locaux

Observation 2

Mlle Roub., 3 ans 1/2.

Eczéma impétiginisé des paupières : traitements locaux (pulvérisations), streptoderme, oxyde jaune et rubiazol *per os*, sans résultats.

20 novembre 1935. — Anatoxine 1/2 cc., 38° et réaction locale.

30 novembre 1935. — 1 cc., 38°, placard d'une paume de main.

9 décembre 1935. — 1 cc. 1/2. Pas de température. Réaction locale très forte.

13 décembre 1935. — Récidive (sécrétion purulente au bord des paupières) (culture montre du staphylocoque).

6 janvier. — Intra-dermo très positive. Dosage des antitoxines + 7 — 10. Remise au traitement local.

Observation 4

Mme Bru., 23 ans. Furoncles depuis le mois d'août 1935. A eu du vaccin *per os* sans amélioration.

23 décembre 1935. — Anatoxine 1/4 de cc., 38°3.
Etourdissements 4 heures après la piqûre.

27 décembre 1935. — Récidive de caractère abortif.

30 décembre 1935. — 1/2 cc., 38°6, grosse réaction locale.

7 janvier 1936. — Intra-dermo négative. Dosage des antitoxines + 20 — 30. Grosse amélioration.

10 janvier 1936. — 1 cc., 39°, forte réaction locale.

13 janvier 1936. — Nouvelle intra-dermo négative.

15 janvier 1936. — Récidive au niveau de l'épaule.

Observation 6

M. Cav., 45 ans. Abscess tubéreux de l'aisselle avec mauvais état général. Pas de sucre.

18 septembre 1935. — Anthrax du bras droit. Suit un traitement par injections de métaux lourds.

31 décembre 1935. — Récidive. Anatoxine 1/4 de cc., 37°8 et très forte réaction locale.

6 janvier 1936. — Amélioration légère. Ganglions inguinaux du côté de la piqûre. Dosage des antitoxines + 1 — 2. Anatoxine 1 cc., 37°9, forte réaction locale.

14 janvier 1936. — 1 cc. 5.

20 janvier 1936. — 1 cc. 5, 38°5. Dosage des antitoxines + 10 — 20. Depuis le début du traitement récidives de caractère abortif.

27 janvier 1936. — Intra-dermo positive.

Observation 8

Mme Mar., 28 ans. Furoncles de la face, depuis le mois de juillet. A eu du vaccin antistaphylo sans résultat. Anatoxine 0 cc. 5. Réaction locale très intense avec adénopathies.

11 décembre 1936. — 1 cc. Pas de température. Pas de réaction locale. Guérison complète. Intra-dermo négative. Dosage des antitoxines + 10 — 15.

Observation 9

Mme Mon., 18 ans. Acné de la face

18 décembre 1935. — Anatoxine 1/2 cc., 37°5, très faible réaction locale.

24 décembre 1935. — Légère amélioration. Anatoxine 1 cc., 38°5, légère réaction locale.

2 janvier 1936. — 1 cc. 1/2, 37°7. Très grosse réaction locale de 20 cm. de diamètre.

6 janvier 1936. — Amélioration. Intra-dermo positive. Dosage des antitoxines + 7 — 10.

10 janvier 1936. — 1 cc. 1/2. Pas de température ni de réaction locale. Grosse amélioration.

28 janvier 1936. — Dosage des antitoxines + 7 — 10.

Observation 10

M. Tho., 15 ans 1/2. Pyodermite. Intolérance à l'oxyde jaune et à la crème d'Alibour.

25 novembre 1935. — Anatoxine 1/2 cc. Pas de réaction générale et réaction locale légère.

2 décembre 1935. — Anatoxine 1 cc. Pas de température. Localement plaque livide.

9 décembre 1935. — 1 cc. 5. Pas de température et faible réaction locale.

14 décembre 1935. — Amélioration.

6 janvier 1936. — Intra-dermo négative. Dosage des antitoxines + 3 — 5.

5 février 1936. — Guérison. Dosage des antitoxines + 3 — 5.

Observation 11

M. Bar., 51 ans. Eczéma interdigital depuis un an avec extension aux avants-bras depuis 8 jours. Impétiginisation des lésions.

16 décembre 1935. — Anatoxine 1/2 cc. Pas de température et faible réaction locale.

23 décembre 1935. — 1 cc. Etat fébrile pendant 2 jours.

30 décembre 1935. — 1 cc. 1/2. Pas de réaction générale.

6 janvier 1936. — Intra-dermo négative. La pyodermite guérie complètement. L'eczéma persiste. Dosage antitoxine + 15 — 20.

Observation 12

M. Cast., 38 ans. Furoncles et anthrax de la crête iliaque. En voie de guérison depuis un mois. A eu déjà un anthrax de la nuque.

22 novembre 1935. — 1/2 cc., 38°.

27 novembre 1935. — Guérison complète.

18 décembre 1935. — Récidive d'un furoncle de l'oreille.

19 décembre 1935. — 1 cc. Forte réaction locale.

6 janvier 1936. — Dosage des antitoxines + 7 — 10.

Observation 13

Mme Gold., 35 ans. Furoncles du bras depuis 5 semaines.

19 novembre 1935. — 0 cc. 5. Nouveaux éléments et pustules. Ganglions axillaires douloureux.

21 novembre 1935. — Aurait eu un état fébrile. Grosse réaction locale.

25 novembre 1935. — Les pustules s'assèchent. La réaction locale se calme.

29 novembre 1935. — Guérison des éléments anciens

et évolution accélérée des éléments récents. Pas d'éléments nouveaux.

8 janvier 1936. — Dosage des antitoxines + 10. Intra-dermo négative, mais la température a atteint 38°5 le soir de l'intra-dermo.

10 janvier 1936. — 1/2 cc. Légère douleur locale.

Observation 15

M. Nic., 27 ans. Hidrosadénite axillaire droite et prurit des bourses. Anatoxine 1/2 cc. Céphalée et réaction locale. Réaction focale : la lésion a légèrement augmenté de volume.

16 décembre 1935. — 1 cc. Pas de fièvre. Par contre tendance lipothymique, vertiges, nausées. Pas de nouveaux éléments.

23 décembre 1935. — 1 cc. 1/2, 36°3. Faible réaction locale.

8 janvier 1936. — Intra-dermo négative. Guérison complète.

Observation 18

M. Reb., 30 ans. Impétigo des mains depuis 2 mois avec ganglions axillaires. Traitement banal sans résultats. Intra-dermo très positive.

6 janvier 1936. — Anatoxine 0 cc. 25, 37°5.

- 13 janvier 1936. — Amélioration.
14 janvier 1936. — 1/2 cc.
20 janvier 1936. — 1/2 cc. Grosse amélioration.
27 janvier 1936. — 1/2 cc. 37°5.
4 février 1936. — Guérison. Dosage des anti-
toxines + 10.

Observation 19

Mme Gar., 39 ans. Furoncles de la jambe depuis 15 jours. Jambe très tuméfiée. Ganglions inguinaux.

6 janvier 1936. — Intra-dermo presque négative, mais a occasionné une poussée fébrile.

8 janvier 1936. — 1/2 cc., 38°4.

9 janvier 1936. — On note un placard de 5 cm. de diamètre.

15 janvier 1936. — Grosse amélioration, 1 cc. Pas de température. Pas de réaction locale.

22 janvier 1936. — 1 cc. 5. Pas de température. Réaction locale intense. Dosage des antitoxines — 1.

27 janvier 1936. — 1 cc. 1/2.

28 janvier 1936. — Température 37°2. Pas de réaction locale.

4 février 1936. — Dosage des antitoxines — 1.

10 février 1936. — Guérison.

Observation 20

M. Pop., 37 ans. Pyodermite de la face avec pyorrhée alvéolo-dentaire. Traitement banal sans résultats.

7 janvier 1936. — Intra-dermo négative. Anatoxine 1/4 de cc., 36°8. Très grosse réaction locale.

14 janvier 1936. — 1/2 cc., 36°4. Forte réaction locale. Dosage des antitoxines + 7 — 10.

21 janvier 1936. — Amélioration légère, 1 cc. Pas de température. Forte réaction locale.

27 janvier 1936. — Récidive de la face. Aucune amélioration.

Observation 21

M. A., 24 ans. Panari récidivant du pouce avec lésions de pyodermite. Deux furoncles de l'avant-bras. Adénopathie axillaire et épitrochléenne.

8 janvier 1936. — Intra-dermo négative.

10 janvier 1936. — 1/2 cc. Aucune réaction, mais subjectivement douleur locale.

17 janvier 1936. — Dosage des antitoxines — 1. 1 cc. Pas de réactions.

25 janvier 1936. — 1 cc. 1/2. Dosage des antitoxines — 1. Amélioration.

Observation 22

(Se reporter à l'accident rénal déjà cité).

Lesieur

Observation 23

M. Am., 41 ans. Furoncles de la nuque. A déjà eu un furoncle de la fesse guéri par un traitement local.

4 décembre 1935. — 1/2 cc.

11 décembre 1935. — Apparition de folliculite. Anatoxine 1 cc.

17 janvier 1936. — Amélioration légère. Dosage des antitoxines + 7 — 10.

Observation 24

M. Fer., 45 ans. Acné chéloïdienne de la nuque avec verrues séborrhéiques. Biopsie.

18 décembre 1935. — Tendance chéloïdienne de la plaie. 1/2 cc., 37°7. Douleur locale.

24 décembre 1935. — 1 cc., 37°3.

31 décembre 1935. — 1 cc. 1/2.

10 janvier 1936. — Intra-dermo négative. Pas d'amélioration.

Observation 38

M. Lev., Sycosis. Aucune amélioration et + 10.

Observation 42

M. Chau., 38 ans. Sycosis du menton. Depuis un an. Anatoxine $1/2$ cc., $37^{\circ}8$. Grosse réaction locale. On revoit le malade le 7 janvier, non amélioré. Puis le 3 février. $3/4$ de cc., $38^{\circ}5$. Amélioration très légère. Dosage des antitoxines + 5 — 7.

12 février 1936. — 1 cc.

17 février 1936. — 1 cc. 5. Récidive. Mis au traitement des pyodermites et à l'épilation.

Observation 52

M. Dan., 54 ans. Folliculite chronique depuis plusieurs années, avec pustulettes multiples de la nuque.

15 janvier 1936. — Dosage des antitoxines + 1. Intra-dermo très fortement positive.

16 janvier 1936. — $1/10$ de cc., $37^{\circ}8$. Frissons, sueurs.

23 janvier 1936. — $1/4$ de cc., 38° .

29 janvier 1936. — $1/2$ de cc., $37^{\circ}7$.

3 février 1936. — 1 cc. Grosse amélioration. Dosage des antitoxines + 10.

Observation 53

Mme Ler., 33 ans. Ancienne coxalgique.

6 décembre 1935. — Adéno-phlegmon derrière l'angle du maxillaire droit, avec adénopathie sus-claviculaire. Lésions d'acné et furoncles de la face semblant être le point de départ de la lésion ganglionnaire. Trois séances de rayons X.

15 janvier 1936. — Fluctuation de la lésion. L'élément furonculoïde de la face est devenu verruqueux. On pratique l'inoculation du pus ganglionnaire au cobaye. Intra-dermo très positive.

16 décembre 1936. — 1/10 de cc. Pas de température ; réaction locale intense.

22 décembre 1936. — La lésion de la joue semble s'atténuer. Part du service en vue du traitement de la lésion de la hanche.

Observation 56

Mme Vol., 43 ans. Furoncle de la fesse droite et un autre en voie de formation sur la cuisse. A eu 4 mois avant un furoncle de la grande lèvre et une blépharite guéris. Intra-dermo très intensément positive, avec température à 38°. Dosage des antitoxines — 0,1.

20 janvier 1936. — 1/10 de cc., 38°. Peu de réaction locale.

27 janvier 1936. — Grosse amélioration. 1/8 de cc., 37°5.

3 février 1936. — 1/4 de cc. Dosage des antitoxines — 1.

Observation 58

M. Bal., 24 ans. Impétigo de Bockart, avec pustules du menton centrées par un poil. Eléments à distance sur les joues et les sourcils. Ces lésions persistent depuis 4 mois.

21 janvier 1936. — Intra-dermo positive. Dosage des antitoxines, + 1/10 — 2/10.

22 janvier 1936. — 1/4 de cc. Pas de température. Faible réaction locale.

27 janvier 1936. — 1/2 cc. Pas de température et faible réaction locale.

30 janvier 1936. — L'état reste absolument stationnaire.

3 février 1936. — Dosage des antitoxines + 7 — 10. Le malade est mis au traitement des pyodermites.

Observation 59

M. Jub., 20 ans. Furoncle du nez depuis 8 jours. Acné depuis deux ans.

21 janvier 1936. — Intra-dermo très fortement positive. 37°8.

22 janvier 1936. — Dosage des antitoxines + 3/10 — 5/10. 1/10 de cc., 36°6, mais vertiges dans l'après-midi. Amélioration nette.

25 janvier 1936. — 1/4 de cc., 37°7. Guérison.

31 janvier 1936. — Petit élément nouveau de pyodermite. 1/2 cc. Dosage des antitoxines + 3 — 5.

5 février 1936. — 1/2 cc.

17 février 1936. — Petite récidue. Mis à un traitement local.

Observation 62

Mme. Tast., 21 ans. Lésions d'apparence zonateuse du cou et de la nuque, en deux bouquets. Leur apparition a été précédée de chaleur, de prurit. Le bouquet de la nuque est plus inflammatoire, formé de pustules et de croutelles. Pas de trouble de la sensibilité. Lésions d'acné au niveau du menton. Mise à l'anatoxine.

3 février 1936. — Dosage des antitoxines — 0,1.

4 février 1936. — Intra-dermo positive. 1/4 de cc., 37°3. Faible réaction locale. Guérison de la lésion en deux jours. *Était-ce un zona ?*

10 février 1936. — Dose des antitoxines — 1.

20 février 1936. — 0,50.

Observation 66

M. Lam., Acné du thorax depuis 6 ans. Aspect polymorphe : vésiculeux, pustuleux, phlegmoneux, cicatriciel.

6 février 1936 — Dosage des antitoxines + 7/10 — 1.

7 février 1936. — Anatoxine 1/4 de cc.

14 février 1936. — 1/2 cc.

22 février 1936. — 3/4 de cc.

6 mars 1936. — 1 cc. Amélioration.

Observation 76

M. Sou., 20 ans. Pyodermite de la face dorsale des mains, depuis un an. Soignée jusqu'ici sans succès. Eléments de pyodermite disséminés sur les avants bras, la face.

10 février 1936. — Intra-dermo très positive et température à 38°.

11 février 1936. — 1/4 de cc. Pas de température. Peu de réaction locale.

13 février 1936. — Poussée papulo-vésiculeuse.

15 février 1936. — 1/2 de cc. Dosage des antitoxines — 1. Le malade est admis dans le service. Ultérieurement dosage des antitoxines + 10.

Observation 85

M. Br., 50 ans. Furoncles depuis 1933. Actuellement furoncles de la nuque. A eu du vaccin antistaphylo sans résultats.

19 février 1936. — Intra-dermo positive. Dosage des antitoxines — $1/10$; $1/4$ de cc.

23 février 1936. — $1/2$ cc.

29 février 1936. — Amélioration. Dosage des antitoxines + 7 — 10.

5 mars 1936. — 1 cc. Récidive.

N ^{os}	Diagnostic	Intra-Derm.	Réactions	Evolution	Antitoxines	
					Avant traitement	Au cours traitement
1	Pyodermite	++++	++++40° et placard persistant	Guérison-Récidive		+10 —20
7	"	0		Amélioration légère		+7 —10
10	"	0		Guérison	+3 —5	+3 —5
11	"	0		Guérison		+15 —20
18	"	+		Guérison		+10
20	"			Amél. légère Récid.		+7 —10
50	"	0		Amél. légère		
58	"	+		Amélioration	+1/10 —2/10	+7 —10
76	"	++38°	Aucune réact.		—1	+10
104	"			Grosse amélioration		
9	Acné	0	++	Grosse amélioration		+7 —10
16	"	0		Grosse amélioration		+7 —10
24	"	0		Echec		
57	"	+		Amélior. Récidive	+5/10 —7/10	+1 —2
79	"	+	++	Amélioration		+1
87	"			Amélioration légère	—1/10	
17	Sycosis	+		Amélioration		—10
38	"	0		Echec		+10
42	"			Echec		+5 —7
101	"			Grosse amélioration		
12	Anthrax		++	Guérison		+7 —10
48	"			Guérison		
64	"			Guérison	—1/10	
6	Hidrosadénite	0	+	Amélioration légère	+1 —2	+10 —20
15	"	0	lipothymies	Guérison		
2	Blépharite	++	++	Guérison. Récidive		
52	Folliculite chronique	++++	++ Frissons sueurs	Grosse amélioration	+1	+10
53	Adéno-phlegmon	++	++	Amélioration légère		—10
5	Furuncles récents	+		Amélioration et récidive		+3 —5
13	"	0 mais 38°5	+	Guérison		+10
14	"	+	+	Guérison		
19	"	0	++	Guérison	—1	—1
21	"	0		Amélioration légère	—1	—1
41	"			Guérison		
45	"	0		Guérison		
54	"	++		Guérison		+5 —7
59	"	++	++ vertiges	Guérison et récidive	+3/10 —5/10	+3 —5
62	"	+		Guérison	—1/10	—1
65	"	+		Guérison	+1	+7 —10
69	"	+		Amélioration légère	+1/10 —2/10	
72	"	+		Récidive		
78	"			Guérison	+7/10 —1	+5 —7
81	"	+39°		Guérison		
82	"	++		Grosse amélioration	+1	
84	"			Guérison	—1/10	
88	"	++		Guérison. Récidive	+7/10 —10	
92	"			Guérison	+7/10 —1	+5 —7
4	Furunculose	0	+++	Guérison		
8	"	0		Grosse amélioration		+20 —30
12	"	++		Récidive		
22	"	++	Néphrose	Guérison		+10 —15
23	"			Guérison		+7 —10
25	"			Grosse amélioration	+1	+5 —7
44	"	++	+	Récidive		
47	"	++		Légère amélioration		+7 —10
51	"	0		Guérison	+1	
56	"	+++38°	Aucune réact.	Guérison	+1	+10
85	"	+		Amélioration	—1/10	—1
				Amélioration légère	—1/10	+7 —10
91	"		+++	Récidive		
				Guérison		

CONCLUSIONS

A. Du point de vue pratique

I. Du point de vue thérapeutique l'anatoxine constitue un progrès incontestable dans le traitement des staphylococcies cutanées.

Le pourcentage de succès qu'elle donne ne semble pas avoir été atteint jusqu'ici.

II. Les résultats particulièrement favorables dans les furonculoses, un peu moins dans les pyodermites, sont plus inconstants dans les hidrosadénites, les acnés rebelles et le sycosis.

III. Même dans le cas le plus favorable, celui des furonculoses, les résultats les meilleurs ne sont absolument ni constants ni toujours définitifs. C'est ainsi que sur 28 cas guéris ou très améliorés nous avons observé 6 récurrences.

IV. Les accidents du traitement anatoxique sont le plus souvent bénins, se réduisant alors à de simples incidents locaux ou généraux. Leur nombre peut être réduit par la prudence à ne passer à une dose supérieure que lorsque la précédente a été bien tolérée.

Mieux vaut encore, comme le conseille Tzanck, faire précéder la première injection sous-cutanée d'anatoxine d'une injection intradermique de 1/40 cc. Et selon la réaction observée le lendemain, forte, moyenne, négative, commencer le traitement par 1/10, 1/4, 1/2 cc.

Dans l'interprétation de l'intra-dermo-réaction il faudra non seulement tenir compte de la réaction locale, mais encore de la poussée thermique qui l'accompagne, et qui est parfois isolée.

V. Les réactions graves sont très exceptionnelles, puisque sur des milliers de malades déjà soumis à cette thérapeutique, on n'en a pu observer que trois cas. Ces accidents n'appartiennent d'ailleurs pas en propre à cette médication ; bien qu'ils n'aient pas tous été publiés, ils ont été observés avec les autres vaccino-thérapies. Leur gravité possible est cependant un avertissement et on peut se demander s'il convient non seulement de pratiquer le test intradermique mais encore de faire une sélection entre les sujets en éliminant les malades à tare organique ou hyperréactionnels, tels qu'urticariens ou asthmatiques.

B. Point de vue expérimental

I. Du point de vue expérimental, grâce à une technique réglée par M. Ramon, on peut dans le sang des malades traités doser la teneur en anticorps.

Celle-ci s'élève presque constamment chez les malades traités.

II. Cette élévation est beaucoup plus marquée chez les malades soumis à cette médication que chez les malades spontanément guéris.

III. Les anticorps spontanés ne sont pas beaucoup plus abondants chez les malades guéris depuis peu de temps ou infectés de longue date que chez les malades indemnes de toute infection staphylococcique.

C. Point de vue théorique

Peut-on rapporter les guérisons observées à la réalisation d'une immunité staphylococcique ?

En faveur de cette conception on a apporté les données sérologiques.

Cependant un certain nombre d'objections obligent à formuler quelques réserves.

1° Les résultats ne sont pas constants ;

2° Il existe un certain nombre de récidives.

3° Le parallélisme entre le taux des anticorps et la guérison clinique n'est pas absolu. Il existe des guérisons malgré un taux faible, inversement des taux élevés sans guérison ou avec récidives.

Dans ces conditions on est en droit de se demander si l'amélioration observée est subordonnée à la réalisation des anticorps, en d'autres termes si ces derniers

ne sont pas les témoins de la vaccinothérapie et non de l'immunité.

Malgré ces réserves, l'anatoxine staphylococcique est devenue une arme très utile dans la thérapeutique dermatologique des affections à staphylocoques.

Vu :
Le Doyen :
ROUSSY.

Vu :
Le Président de la thèse :
R. DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — **G. Ramon et R. Richou**, *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1935, p. 54.
2. — *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, 22 juin 1935.
3. — *Presse Médicale*, 19 février 1936.
4. — **G. Ramon, R. Richou et J. Descazeaux**, « Antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales », *Revue d'immunologie*, septembre 1935, n° 5.
5. — *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1935-51-1334.
6. — *Comptes rendus des séances de la Société de Chirurgie*, Séance du 22 janvier 1936.
7. — *Presse Médicale*, 1^{er} février 1936.
8. — *Comptes rendus des Séances de la Société Médicale des Hôpitaux*, Séance du 28 février 1936.
9. — *Comptes-rendus des Séances de la Société Médicale des Hôpitaux*, Séance du 6 mars 1936, « Mécanisme de la Vaccinothérapie antistaphylococcique par l'Anatoxine ».

